

УДК 618.2:618.36

## ПЛАЦЕНТАРНЫЙ ЛАКТОГЕН В ДИАГНОСТИКЕ АКУШЕРСКОЙ ПАТОЛОГИИ

В.И. Дуда, Вл.И. Дуда, И.В. Дуда

БГМУ, БелМАПО г. Минск

### Реферат

*Исследование посвящено оценке биологической роли плацентарного лактогена и разработке метода прогнозирования акушерской патологии по изменению его уровня. На основании проведенных нами исследований предложен способ раннего выявления группы риска по возникновению послеродового эндометрита путем исследования гормонов крови, отличающийся тем, что с целью доклинического выявления группы риска по указанной патологии в первые-вторые сутки послеродового периода определяется наличие плацентарного лактогена в крови и при его выявлении прогнозируют послеродовой эндометрит.*

**Ключевые слова:** плацентарный лактоген, эндометрит, прогнозирование осложнений, диагностика.

### ВВЕДЕНИЕ

В последние годы, в связи с открытием большого количества гормонов, бурными темпами развивается эндокринология репродукции. Особенно расширился фронт работ по изучению гормональных особенностей беременности, родов и послеродового периода [1, 2, 3, 6, 8, 9, 20, 24]. Получены интересные данные, раскрывающие картину биосинтеза гормонов и их роль в организме человека и в системе мать-плацента-плод. К настоящему моменту известны результаты детального изучения гормонального гомеостаза при различных видах акушерской патологии [1, 6, 10, 11, 12, 17, 25]. Начиная с первых недель беременности и до момента родов, гормональная функция фетоплацентарного комплекса осуществляет сложную коррелятивную взаимосвязь организмов матери и плода. Чтобы реально понимать изменения, происходящие во время беременности, родов и послеродового периода, необходимо хорошо представлять биологическую роль каждого гормона, в том числе плацентарного лактогена, который появляется только в процессе гестации и регулирует метаболические процессы в организме матери, направленные на обеспечение роста и развития плода.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка биологической роли плацентарного лактогена и разработка метода прогнозирования и диагностики акушерской патологии по изменению его уровня.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен клинический анализ общего и акушерского анамнеза, состояния здоровья, особенностей акушерского статуса, течения беременности, родов, послеродового периода у 105 женщин, которых разделили

на группы: 1-я - 67 практически здоровых родильниц (контроль); 2-я - 38 родильниц с послеродовым эндометритом, ассоциированным с остатками плацентарной и децидуальной ткани. У всех женщин мы проводили количественное определение содержания в сыворотке крови плацентарного лактогена методом РИА. Радиоиммунологический анализ проводили, используя стандартные наборы, производства ХОП ИБОХ НАН Беларуси: «РИО-ПЛ- I». Проведен анализ данных литературы.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Плацентарный лактоген (ПЛ, хориомаммотропин, хорионический соматомаммотропин, хорионический лактогенный соматотропный гормон) представляет собой полипептид с молекулярной массой 21 кД. Его молекула состоит из 190 аминокислотных остатков, из которых 160 такие же, как и у хорионического гонадотропина. По биологическому, химическому и иммунологическим свойствам близок к гормону роста передней доли гипофиза и пролактину. Обладает лактотропной, соматотропной и лютеотропной активностью. В организме ПЛ синтезируется синцитиотрофобластом плаценты и децидуальной тканью, о чем свидетельствуют более низкие уровни гормона в периферической крови при эктопической беременности [4, 11, 13, 19, 25]. Концентрация ПЛ в ретроплацентарной крови выше, чем в периферической. При беременности обнаруживается в сыворотке крови, в амниотической жидкости (где его уровень постепенно нарастает прямо пропорционально сроку гестации) и в плаценте, откуда в 1956 году был впервые выделен и изучен [4]. Концентрация ПЛ в сыворотке крови беременных зависит от срока беременности и наличия сопутствующей патологии. Плацентарный лактоген можно определить в крови беременной женщины начиная с 5 недели после оплодотворения. Минимальный уровень определяемой концентрации составляет 2,5 нмоль/л. С увеличением массы функционирующей ткани плаценты его продукция и концентрация в крови беременной нарастают. Количество ПЛ в каждые последующие 2-4 недели беременности достоверно отличается от уровня в предыдущих сроках [2, 4, 11]. В сыворотке крови мужчин и небеременных женщин ПЛ не определяется. Максимальный уровень ПЛ наблюдается при сроке беременности 36-37 недель и составляет по данным разных авторов от 272 до 455 нмоль/л (в наших исследованиях – 412,7±7,97 нмоль/л). Затем его концентрация стабилизируется до 38-39 недели, а после 40-41 недели она снижается в соответствии с начинающимся в этот период уменьшением плацентарного кровообращения и «старением» плаценты [2, 11]. Известно, что под действием ПЛ усиливается липолиз в организме матери, и в результате значительная часть ее энергетических потребностей удовлетворяется за счет жиров, а глюкоза сберегается для питания плода [4, 22]. Понижение концентрации ПЛ в крови беременной характерно для гестозов с гипертензией (снижение уровня ПЛ предшествует прерыванию беременности) [11, 14, 23, 26]. При сроке беременности более 8 недель низкий уровень гормона характерен для пузырного заноса [11, 27]. Концентрация ПЛ менее 180 нмоль/л при беременности более 30 недель указывает на угрозу для жизни плода. В случае антенатальной гибели плода кон-

центрация ПЛ падает значительно раньше, нежели регистрируется прекращение сердцебиения у плода. Динамическое исследование ПЛ позволяет контролировать функцию плаценты на протяжении всей беременности и диагностировать плацентарную недостаточность, что является одним из решающих факторов для изменения плана ведения беременности и способа родоразрешения. Критическое уменьшение содержания ПЛ на 50 % ниже среднего уровня в соответствующие сроки беременности предполагает развитие гипотрофии плода. Снижение концентрации ПЛ на 80% и более происходит при антенатальной гибели плода, поэтому можно считать, что уменьшение уровня гормона более чем на 50% является показанием для досрочного родоразрешения [11, 13, 21].

Повышение концентрации ПЛ в крови беременной имеет место при многоплодной беременности (в 2-3 раза), у больных диабетом и при резус-конфликтной беременности [15, 16, 17, 18, 22]. Повышение концентрации ПЛ зависит и от массы плода. Высокое содержание отмечается также при опухолях трофобласта. Ярким проявлением изменений функции плаценты при невынашивании беременности служит нарушение синтеза ПЛ. Уровень гормона в крови у женщин, у которых беременность закончилась самопроизвольным выкидышем, значительно снижен и за несколько дней до прерывания беременности он вообще не определяется. Время полужизни ПЛ в организме матери составляет в среднем 12-25 минут и варьирует в довольно широких пределах. Но все же его уровень довольно быстро отражает изменение функции плаценты. У этого гормона отсутствует суточный ритм секреции [4, 11].

После родов, поскольку гормонсинтезирующий субстрат исчезает из организма, у здоровой женщины, плацентарного лактогена в крови быть не должно.

В доступной отечественной и зарубежной литературе нами не найдено данных об изучении содержания плацентарного лактогена в послеродовом периоде как у здоровых родильниц, так и при осложненном течении послеродового периода. Поэтому мы и провели следующие исследования.

При анализе содержания плацентарного лактогена в сыворотке крови обследованных родильниц установлено, что из 67 практически здоровых женщин на 2-5 сутки послеродового периода плацентарный лактоген в количестве от 2,5 до 32 нмоль/л определялся у 9. В то же время из 38 родильниц с эндометритом, ассоциированным с остатками плацентарной и децидуальной ткани, этот гормон выявлен у 17 в количестве от 3 до 50 нмоль/л. После активного лечения, которое заключалось в инструментальном удалении содержимого полости матки, ни у одной родильницы в крови плацентарного лактогена не выявлено. Традиционными параметрическими методами статистики полученные результаты корректно интерпретировать невозможно, поэтому для оценки достоверности данных мы использовали критерий  $\chi^2$  [5]. При таблице сопряженности 2х2 и 1 степени свободы уровень значимости данного критерия составил 11,129. Это соответствует высокой достоверности имеющихся различий ( $p < 0,001$ ). Таким образом, наличие плацентарного лактогена в крови родильниц можно считать объективным критерием возможного развития заболевания при исследовании содержания этого гормона после родов. В большей

степени это относится к вялотекущим, скрытым формам эндометритов, традиционная диагностика которых возможна лишь при появлении явных клинических признаков, т.е. когда заболевание уже в разгаре.

Известен способ ранней диагностики послеродовых эндометритов посредством ультразвукового исследования матки, проводимого на 3-5 сутки после родов [7]. Показанием к исследованию является появление ранней клинической симптоматики эндометрита (повышение  $t_0$  тела, субинволюция матки и т.п.). При этом выявление при ультразвуковом сканировании замедленной инволюции матки, расширение ее полости с наличием в ней неоднородного содержимого (участки повышенной и пониженной эхогенности), наряду с ранними симптомами заболевания свидетельствуют о ранней стадии послеродового эндометрита. Однако данный способ не позволяет на доклинической стадии выявить группу риска по указанной патологии, так как не существует достоверных ультразвуковых критериев, позволяющих поставить диагноз эндометрита без наличия клинических проявлений заболевания.

На основании проведенных нами исследований предложен способ раннего выявления группы риска по возникновению послеродового эндометрита путем исследования гормонов крови, отличающийся тем, что с целью доклинического выявления группы риска по указанной патологии в первые-вторые сутки послеродового периода определяется наличие плацентарного лактогена в крови и при его выявлении прогнозируют послеродовой эндометрит. На данный метод комитетом по науке и технологиям при совете министров Республики Беларусь и Национальным центром по интеллектуальной собственности выдан патент №5440.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Основной причиной послеродовых эндометритов является задержка частей плаценты и децидуальной ткани в полости матки после родов. Можно предполагать, что оставшиеся в матке части плаценты и децидуальная ткань являются источником плацентарного лактогена, которого в норме в этот период уже не должно быть. Это явление легло в основу разработанного и рекомендованного в клиническую практику способа прогнозирования и диагностики послеродовых эндометритов. Этот метод позволяет:

- Прогнозировать возникновение послеродового эндометрита у женщин посредством выявления в крови плацентарного лактогена.
- Выделить группу риска по возникновению послеродового эндометрита в период, когда клинических проявлений заболевания еще нет.
- Снизить продолжительность пребывания пациентки в стационаре за счет ранней диагностики послеродового эндометрита.
- Уменьшить материальные затраты на медикаментозное лечение эндометрита за счет своевременного проведения хирургического лечения (выскабливания полости матки).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анастасьева В.Г., Новиков В.Д., Таранов А.Г., Анастасьева Н.В. Структура и функции, эхodiагностика плаценты человека при нормально протекающей беременности. Новосибирск: НМИ; 1996; 49 с.
2. Афанасьева В. М., Баграмян Э. Р. Динамика содержания плацентарного лактогена при нормальной беременности. Акушерство и гинекология, 1977. № 1, С. 54–56.
3. Балаболкин М.И. Эндокринология. М.: Медицина; 1989; 416 с.
4. Биология маркеров рака и беременности. Винницкий В.Б., Мосиенко М.Д., Глинский Г.В. и др.; Под ред. Винницкого В.Б. Киев: наук. думка, 1990, 252с.
5. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. – М., Практика, 1998. – 459 с.
6. Дуда В.И. Методы прогнозирования и профилактики послеродового эндометрита. В сб. «Актуальные вопросы репродуктивного здоровья женщин» Мн.: 2000, с.143-146.
7. Дуда В.И., Федосеенко А.В., Киселева З.М. и др. Новый эффективный метод диагностики гнойно-воспалительных заболеваний матки после родов и кесарева сечения. В сб. «Достижения медицинской науки Беларуси». Мн.: 2000, с.178-179.
8. Малюшко О. О. Особливості обміну плацентарного лактогену в системі мати–плід при ревматизмі. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 1983, №4, С. 52-53.
9. Методы оценки эндокринной функции репродуктивной системы. В сб. науч трудов ВНИЦОЗМР СССР. Под ред. М.Н. Кузнецовой. М.:1986; 200с.
10. Основы перинатологии: Учебник. Под ред. Н.П.Шабалова и Ю.В. Цвелева. М.: МЕДпресс-информ, 2002.
11. Таранов А.Г. Лабораторная диагностика в акушерстве и гинекологии: Справочник. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Издатель Мокеев, 2003. – 80 с.
12. Anthony R.V. Limesand S.W. Jeckel K.M. Transcriptional regulation in the placenta during normal and compromised fetal growth. Biochem Soc. Trans. 2001 May;29(Pt 2):42-8.
13. Arabin B. Ragosch V. Mohnhaupt A. From biochemical to biophysical placental function tests in fetal surveillance. Am J Perinatol 1995 May;12(3):168-71.
14. Bersinger N.A. Groome N. Muttukrishna S. Pregnancy-associated and placental proteins in the placental tissue of normal pregnant women and patients with pre-eclampsia at term. Eur J Endocrinol 2002 Dec;147(6):785-93.
15. Bjorklund AO. Adamson UK. Carlstrom KA. et al. Placental hormones during induced hypoglycaemia in pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus: evidence of an active role for placenta in hormonal counter-regulation. Br J Obstet Gynaecol 1998 Jun;105(6):649-55.
16. Brar AK. Richards RG. Cheng YH. et al. Mitogen-activated protein kinase activates human placental lactogen-B enhancer by an NF-IL6-dependent pathway. Endocrine 2000 Feb;12(1):47-52.
17. Grigorakis SI. Alevizaki M. Beis C. et al. Hormonal parameters in gestational diabetes mellitus during the third trimester: high glucagon levels. Gynecol Obstet Invest 2000;49(2):106-9.
18. Neulen J., Breckwoldt M. Beeinflussung des Fettstoffwechsels durch hPl in der späten Schwangerschaft. Geburtshilfe und Frauenheilk. 1987, V47, N4, S. 270-3.
19. Obuobie K. Mullik V. Jones C. et al. McCune-Albright syndrome: growth hormone dynamics in pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 2001 Jun;86(6):2456-8.
20. Okada T. Matsuzaki N. Sawai K. et al. Chorioamnionitis reduces placental endocrine functions: the role of bacterial lipopolysaccharide and superoxide anion. J Endocrinol 1997 Dec;155(3):401-10.
21. Pedersen JF. Ruge S. Sorensen S. Depressed serum levels of human placental lactogen in first trimester vaginal bleeding. Acta Obstet Gynecol Scand 1995 Jan;74(1):27-9.
22. Pedersen JF. Sorensen S. Molsted-Pedersen L. Serum levels of human placental lactogen, pregnancy-associated plasma protein A and endometrial secretory protein PP14 in first trimester of diabetic pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1998 Feb;77(2):155-8.
23. Redline RW. Patterson P. Pre-eclampsia is associated with an excess of proliferative immature intermediate trophoblast.
24. Shitabata PK. Rutgers JL. The placental site nodule: an immunohistochemical study. Hum Pathol 1994 Dec;25(12):1295-301.
25. Stephanou A. Handwerger S. Identification of a composite steroid hormone response element on the human placental lactogen promoter. Mol Cell Endocrinol 1995 Jul;112(1):123-9.
26. Villanueva LA. Pedernera E. Garcia-Lara E. [Physiopathologic bases for preeclampsia: a hypothesis] Gynecol Obstet Mex 1999 Jun;67:246-52.
27. Vuong PN., Guillet JL. Houissa-Vuong S. et al. [Pathology of gestational trophoblastic tumors] Gynecol Obstet Fertil 2000 Dec;28(12):913-26.

## PLACENTAL LACTOGEN IN OBSTETRICAL PATHOLOGY DIAGNOSTICS

Duda V.I. , Duda V.I.I., Duda I.V.

Belarusian State Medical University, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk)

### Abstract

*The research is dedicated to the assessment of biological role of placental lactogen and the development of prediction method of obstetrical pathology according to its level change. On the basis of the research that was carried out we have suggested a way of early detection of risk group for the development of postpartum endometritis by means of testing of blood hormones which is distinguished by the fact that with the aim of preclinical detection of risk group of the above mentioned pathology during the first-second day of the postpartum period is determined the presence of placental lactogen in blood and in case of its appearance is predicted postpartum endometritis.*

**Key words:** placental lactogen, endometritis, prediction of complications, diagnostics.